

2) 1-Ephedrine. Groeger, Detlef; Schmauder, Hans P.; Froemmel, Helmut. Ger. (East) (1966), 3 pp. CODEN: GEXXA8 DD 51651 19661125 Patent written in German. Application: DD 19651015. CAN 66:74953 AN 1967:74953 CAPLUS

Abstract

The title compd. (I) is prepd. by aerobic fermentation of a soln. of 18-25% beet molasses, 0.03-0.07% $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 0.1-0.15% KH_2PO_4 , 0.3-0.6% $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ at pH 4.7-5.2, contg. small amts. of coenzymes, vitamin B, or whey and *Saccharomyces cerevisiae*, during 9 hrs. Within 4 hrs., 4 addns. of 0.2% $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$ and AcH are added. A yield of 55-76% L-phenylacetylcarbinol is obtained which is treated by known methods to give I.

DE 51651

2/3,AB,LS/1 (Item 1 from file: 324)
DIALOG(R)File 324:German Patents Fulltext
(c) 2006 Univentio. All rts. reserv.

0000019092

Patent and Priority Information (Country, Number, Date):

Patent:	DE 1262599 B	19680307
Application:	DE 51651	19670228
Priority Application:	DE 67516	19670228 (DE F516)

DE 1262599

4/5/3 (Item 1 from file: 351)
DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2006 The Thomson Corporation. All rts. reserv.

0000155991

WPI ACC NO: 1968-01344Q/

Paraformaldehyde from formalin

Patent Assignee: FISCHER K (FISK)

Patent Family (3 patents, 3 countries)

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update
DE 1262599	B	00000000	DE 1967F51651	A	19670228	196800 B
FR 1571265	A	00000000				196801 E
GB 1135520	A	00000000				196801 E

Alerting Abstract DE B

The two-state method of GE. 1,257,428 for the preparation of paraformaldehyde from aqs. formaldehyde solns. is improved by maintaining a working pressure of more than 150 mm. Hg. in the first fractionating column.

Higher temp. results in an even more concentrated product, thereby reducing the load on the following drying plant.

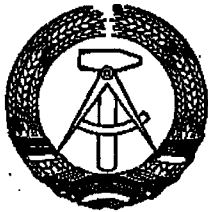
Title Terms/Index Terms/Additional Words: FORMALDEHYDE

File Segment: CPI

DWPI Class: A00

Manual Codes (CPI/A-M): A01-E09

?



Zusatzpatent zum Patent: —

Kl.: 12 q, 32/21

Anmeldetag: 15. X. 1965 (WP 12 q / 113 658)

IPK.: C 07 c

Priorität: —

DK.:

Ausgabetag: 25. XI. 1966

Erfinder zugleich Inhaber:

Dr. Detlef Gröger, Halle (Saale)

Dipl.-Chem. Hans-Peter Schmauder, Halle (Saale)

Dr.-Ing. Helmut Frömmel, Zwickau

Verfahren zur Herstellung von L-Ephedrin

1

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von L-Ephedrin auf dem Wege über die Gewinnung des optisch aktiven L-Phenylacetylcarbinols durch Hefefermentation.

Seit dem Jahre 1921 ist bekannt, daß gärende Hefesuspensionen in der Lage sind, aus zugesetztem Benzaldehyd und dem als Gärungszwischenprodukt entstehenden Acetaldehyd L-Phenylacetylcarbinol zu bilden. Diese biochemische Reaktion brachte in der ursprünglichen Form Ausbeuten von etwa 15 %, bezogen auf Benzaldehyd. Als einige Zeit später gefunden wurde, daß dieser L-Phenylacetylcarbinol sich leicht durch hydrierende Aminierung in L-Ephedrin umwandeln läßt, gewann diese Fermentationsmethode an Bedeutung. Basierend auf den früheren Ergebnissen wurden einige Verfahren zur rationelleren Gewinnung von L-Phenylacetylcarbinol erarbeitet. Teilweise beruhen diese Verfahren auf der Züchtung besonderer Hefen. So züchtet man in neuerer Zeit eine spezielle, gegen saure Bedingungen resistente Hefe. Man setzt Bäckerhefepensionen 40 Min. unter Belüftung steigenden Konzentrationen von 0,3 bis 10 % eines Gemisches von Schwefelsäure und Phosphorsäure in Wasser aus. Anschließend läßt man diese Hefe 12 Std. in Melasselösungen reifen, bevor man durch Separation die Hefe isoliert und als Impfmateriale für die L-Phenylacetylcarbinolgewinnung einsetzt.

Ein anderes Verfahren beruht auf der Verwendung von einfacher unbehandelter Bäckerhefe und meist

2

einfachen Melasselösungen ohne oder mit Beimengung der üblichen anorganischen Nährsalze. Durch Zusatz von Wasserstoffakzeptoren soll der Anfall an Nebenprodukten herabgedrückt werden.

In einer dritten Arbeit verwendet man eine Nähr-
lösung, bestehend aus 3,5 % Rohrzucker, 6 % Melasse,
0,05 % Magnesiumsulfat $\cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ und einem pH-Wert
von 5,5. Als Wasserstoffakzeptor setzt man 50%igen
wäßrigen Acetaldehyd im Verhältnis 1 : 1 zum Benz-
aldehyd ein. Die Fermentation wird mit frischer
Bäckerhefe (*Saccharomyces cerevisiae*) durchgeführt.
Der Benz- und Acetaldehyd werden in 4 Gaben zu
je 0,2 % des Fermentationsvolumens im Verlaufe
von 7 bis 8 Std. zugegeben. Zwischen der 3. und
4. Gabe gibt man nochmals 20 bis 25 % der ursprüng-
lich eingemipften Hefemenge zur Fermentations-
lösung zu. Die Ausbeuten liegen bei 55 %, bezogen
auf Benzaldehyd.

Das mit resistenter Hefe arbeitende Verfahren hat
den Nachteil einer komplizierten Anzucht und damit
eines hohen technischen Aufwandes.

Das zweite Verfahren weist recht geringe Ausbeuten
von etwa 31 bis 35 %, bezogen auf Benzaldehyd, auf,
die trotz des Einsatzes der erwähnten Wasserstoff-
akzeptoren nicht höher liegen. Selbst der wahlweise
Zusatz der genannten Nährsalze führt nicht zu einer
Ausbeutesteigerung, sondern unter den dort gewähl-
ten Bedingungen sogar zu noch schlechteren Aus-
beuten. Das letztgenannte Verfahren bedarf einer
Nachimpfung und erfordert dennoch einen Zeitauf-

wand von mindestens 10 Std.

Die Erfindung bezweckt eine weitere wesentliche Rationalisierung der Herstellung des L-Ephedrin-Hydrochlorids durch Verbesserung des Fermentationsschrittes.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, die Ernährungsbedingungen der Hefe unter anderem durch die Einführung auf diesem Gebiete noch unbekannter Zusätze zu verändern.

Erfindungsgemäß wird die Fermentation in einem Kulturmedium von 18 bis 25 % Melasse, 0,03 bis 0,07 % $MgSO_4 \cdot 7H_2O$, 0,10 bis 0,15 % Kaliumdihydrogenphosphat, 0,3 bis 0,6 % Ammoniumsulfat bei pH-Werten von 4,7 bis 5,2 durchgeführt. Ferner enthält das Kulturmedium geringe Mengen von Cofaktoren oder von solche enthaltende wässrigen Lösungen, wie Vitamin B₁, pflanzliche Quellwasser oder Molke. Als Organismus dient frische unbehandelte Bäckerhefe (*Saccharomyces cerevisiae*) in Konzentrationen von 3,5 bis 5,0 %. Dem Fermentationsansatz werden innerhalb 4 Std. 4mal je 0,2 % Benzaldehyd und 0,3 % Acetaldehyd, 50%ige wässrige Lösung, zugegeben. Es wird aerob fermentiert. Der Gehalt an L-Phenylacetylcarbinol wird nach Gröger und Erge bestimmt (Pharmazie 20 [1965] 92 bis 94). Wenn das Maximum, etwa 45 bis 60 % der Theorie, nach 5 bis 9 Std. erreicht ist, wird der Prozeß abgebrochen und das Fermentationsprodukt in an sich bekannter Weise auf L-Ephedrin weiterverarbeitet.

In weiterer Ausgestaltung der Erfindung wird ein Teil der assimilierbaren Kohlenstoffquelle durch Einsatz zuckerhaltiger Coenzym-Lösungen, wie ungehopfte Vorderwürze, gedeckt. Hierdurch ergibt sich überraschenderweise eine besonders günstige Ausbeute an L-Phenylacetylcarbinol. Dieser Zusatz der biologisch aktiven Stoffe bewirkt eine natürliche Stabilisierung der Hefe gegenüber den giftigen Zusätzen von Benz- und Acetaldehyd dadurch, daß sie als Cofaktoren der Gärungsenzyme wirksam sind. Die besonders hohen Ausbeuten bei der Verwendung von Molke und Bierwürze haben ihre Ursache offenbar darin, daß in diesen Lösungen neben Thiamin einige zum Teil noch unbekannte biologisch hochaktive Verbindungen in einem für die Hefe günstigem Verhältnis vorliegen.

Gegenüber den bekannten Verfahren zur Herstellung von L-Ephedrin über den optisch aktiven L-Phenylacetylcarbinol hat das erfindungsgemäße Verfahren den großen Vorteil der Anwendung biologisch günstiger Ernährungsbedingungen der Hefe durch die Verfütterung von Coenzymen oder coenzymhaltigen Lösungen neben genau definierten Nährsalzmengen und dem unter diesen Bedingungen besonders günstigen Verhältnis von Acetaldehyd zu Benzaldehyd unter geringem technischen Aufwand bei hohen Ausbeuten und der Verwendbarkeit einfacher Rohstoffe. Technisch komplizierte Arbeitsgänge, wie spezielle Hefeanzuchten, sind völlig ausgeschaltet bei Erreichung gleicher Ausbeuten. Gegenüber dem letztgenannten Verfahren weist der vorgelegte Prozeß eine um etwa die Hälfte günstigere Raum-Zeit-Ausbeute auf.

Beispiel 1:

In einer Mischung von 800 g Zuckerrübenmelasse

(50 % Saccharosegehalt), 5,0 g Kaliumdihydrogenphosphat, 2,5 g Magnesiumsulfat $\cdot 7H_2O$ und 16 g Ammoniumsulfat in 4 l Wasser wird mit 50%iger Phosphorsäure ein pH-Wert von 4,7 bis 5,2 eingestellt. 164 g Hefe werden bei 32 °C 30 bis 45 Min. angegoren, bevor 32 g Benzaldehyd und 48 ml Acetaldehyd (50 % in Wasser), verteilt auf 4 Gaben alle 60 Min., zugegeben werden. Nach 4 bis 6 Std. sind 20 g L-Phenylacetylcarbinol gebildet. Nach Abtrennung der Hefezellen wird drei- bis viermal mit dem gleichen Volumen Methylenchlorid oder Äther extrahiert. Der nach dem Einengen des Extraktes verbleibende Rohketol kann sofort zur Weiterhydrierung zum L-Ephedrin verwendet werden. Zur eventuellen Isolierung des reinen Acylolins nimmt man dieses Rohprodukt nochmals in Äther auf, entfernt durch Schütteln mit Natriumkarbonatlösung (10 %) die Begleitstoffe und zieht mit einer 10%igen Natriumbisulfatlösung den Carbinol aus dem Lösungsmittel aus. Nach Neutralisation der wässrigen Phase, Extraktion mit Äther und anschließender Destillation bei 120 bis 125 °C/12 mm Hg erhält man 18,5 bis 20 g reinen L-Phenylacetylcarbinols (Ausbeute 44 %, bezogen auf Benzaldehyd).

Beispiel 2:

Zu der Nährsalzmischung von Beispiel 1 werden 40 mg Thiamin zugesetzt. Bei Einsatz von 164 g Hefe und Zugabe von Benz- und Acetaldehyd unter den Bedingungen von Beispiel 1 bilden sich nach 5 bis 7 Std. 24,5 g L-Phenylacetylcarbinol, 55,5 % der Theorie. Die Abtrennung der Hefe, Extraktion und Verarbeitung erfolgen genau wie im Beispiel 1.

Beispiel 3:

Bei Zusatz von 5 % Maisquellwasser zur Nährlösung von Beispiel 1 und völlig analoger Behandlung der Gärung mit 164 g Hefe, wie im Beispiel 1 angegeben, erhält man nach 6 bis 8 Std. 24,5 g L-Phenylacetylcarbinol, 55,5 % der Theorie. Abtrennung und Isolierung erfolgen wie im Beispiel 1.

Beispiel 4:

Verwendet man statt Maisquellwasser, wie im Beispiel 3 angegeben, 10 % Molke, so ist bei üblichem Gärverlauf (Beispiel 1) nach 6 bis 7 Std. eine Carbinolmenge von 28 g gebildet, 62,5 % der Theorie, die wie im Beispiel 1 isoliert und weiterverarbeitet werden kann.

Beispiel 5:

Eine Nährlösung aus 320 g Zuckerrübenmelasse (50 % Saccharosegehalt), 1600 g ungehopfter Vorderwürze (17 bis 18 % vergärbare Zuckerstoffe), 2,5 g Magnesiumsulfat $\cdot 7H_2O$, 5,0 g Kaliumdihydrogenphosphat und 16 g Ammoniumsulfat in 4 l Wasser wird mit 50%iger Phosphorsäure auf pH 4,7 bis 5,2 eingestellt. Nach Zugabe von 164 g Hefe und 30minütiger Angärzeit werden, wie im Beispiel 1 angegeben, 32 g Benzaldehyd und 48 ml Acetaldehyd (50%ig in Wasser) zugegeben. Nach 8 bis 10 Std. sind 34 g L-Phenylacetylcarbinol gebildet, 76,5 % Ausbeute, bezogen auf Benzaldehyd, die nach den im Beispiel 1 angegebenen Methoden isoliert und weiterverarbeitet werden können.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von optisch aktivem L-Ephedrin, dadurch gekennzeichnet, daß eine Nährlösung aus 18 bis 25 % Zuckerrübenmelasse, 0,03 bis 0,07 % Magnesiumsulfat $\cdot 7 \text{H}_2\text{O}$, 0,10 bis 0,15 % Kaliumdihydrogenphosphat, 0,3 bis 0,6 % Ammoniumsulfat bei einem pH-Wert von 4,7 bis 5,2 unter Zusatz geringer Mengen reiner oder in gelöster Form vorliegender Coenzyme, wie Vitamin B₁, pflanzliche Quellwässer oder Molke, mit einfacher unbehandel-

ter Bäckerhefe unter Zusatz eines Gemisches aus Benz- und Acetaldehyd im Verhältnis 1:1,5 5 bis 9 Std. der Fermentation unterworfen und das Reaktionsprodukt in der üblichen Weise auf L-Ephedrin 5 verarbeitet wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß ein Teil der Kohlenstoffquelle durch Ein- 10 satz zuckerhaltiger Coenzymlösungen, wie ungehopfte Vorderwürze, geliefert wird.